

S1 1 PN=JP 56032497

1/9/1

DIALOG(R)File 347: JAPIO

(c) 2008 JPO & JAPIO. All rights reserved.

00712197 \*\*Image available\*\*

**N6-OMEGA-AMINOALKYLADENOSINE-3'-MONOPHOSPHATE**

**Pub. No.:** 56-032497 [JP 56032497 A ]

**Published:** April 01, 1981 (19810401)

**Inventor:** FUJIYAMA KAZUO

ICHIKAWA MASATSUNE

**Applicant:** YAMASA SHOYU CO LTD [000677] (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

**Application No.:** 54-108381 [JP 79108381]

**Filed:** August 24, 1979 (19790824)

**International Class:** [ 3 ] C07H-019/20; A61K-031/70

**JAPIO Class:** 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY -- Organic Compounds); 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY -- Medicine)

**Journal:** Section: C, Section No. 57, Vol. 05, No. 85, Pg. 165, June 03, 1981 (19810603)

**ABSTRACT**

**NEW MATERIAL:** The titled monophosphate (hereinafter referred to as N(sup 6)-.omega.-aminoalkyl-3'-AMP) expressed by formula I (n is an integer 1-20), or a salt thereof.

**EXAMPLE:** N(sup 6)-(2-aminoethyl)-3'-AMP.

**USE:** An antiallergic agent. **PROCESS:** After protecting the hydroxyl group at the 2'-position with an acyl group, inosine-3',5'-cyclic monophosphate is reacted with phosphorus oxychloride in a solvent, e.g. diethylaniline, to give a 6-halogenopurine-9-.beta.-D-ribofuranosyl-3',5'-cyclic monophosphate (salt) expressed by formula II (X is halogen), which is then reacted with a 1,.omega.-diaminoalkane of the formula H(sub 2)N(CH(sub 2))(sub n)NH(sub 2) (n is an integer 1-20) to give the compound of formula I together with an N(sup 6)-.omega.-aminoalkyladenosine-3',5'-cyclic monophosphate (salt).

① 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—32497

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 H 19/20  
// A 61 K 31/70

識別記号  
A B F

庁内整理番号  
7252—4C

④ 公開 昭和56年(1981)4月1日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑤ N<sup>6</sup>-ω-アミノアルキルアデノシン-3'-  
モノリン酸

箕面市栗生外院340番地東浦ハ  
イツ205号

⑦ 発 明 者 市川雅常

銚子市栄町2丁目2番地の2

② 特 願 昭54—108381

③ 出 願 昭54(1979)8月24日

⑦ 出 願 人 ヤマサ醤油株式会社

⑦ 発 明 者 藤山和男

銚子市新生町2丁目10番地の1

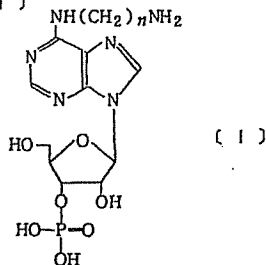
明 細 書

1. 発明の名称

N<sup>6</sup>-ω-アミノアルキルアデノシン-3'-モノ  
リン酸

2. 特許請求の範囲

一般式 ( I )



(式中、nは1～20の整数を示す。) で表わさ  
れる N<sup>6</sup>-ω-アミノアルキルアデノシン-3'-モノ  
リン酸またはその塩。

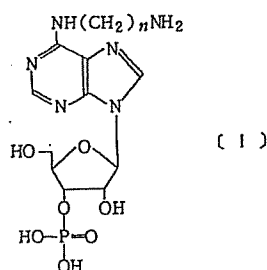
3. 発明の詳細な説明

本発明は、優れた薬理作用を有する新規なアデ  
ノシン-3'-モノリン酸誘導体に関する。さらに  
詳しくは、本発明は、たとえば抗アレルギー作用

などの優れた薬理作用を有する N<sup>6</sup>-ω-アミノアル  
キルアデノシン-3'-モノリン酸 (以下、N<sup>6</sup>-  
ω-アミノアルキル-3'-AMP と略称する。)  
またはその塩に関するものである。

本発明者らは、新たに合成した核酸関連物質に  
ついて、アレルギー反応の極めて良い研究手段と  
して知られている受動性皮膚アナフィラキシー (以  
下、PCA と略称する: 多田富雄著; 過敏症の  
測定法, 石田俊介編, 医化学実験法講座 4, 免  
疫化学, 中山書店, 第235頁, 1972年) 反  
応を利用してスクリーニングした結果、本発明の  
新規物質 N<sup>6</sup>-ω-アミノアルキル-3'-AMP お  
よびその塩が著しい抗 PCA 作用を有することを  
見出し、本発明を完成した。

本発明の化合物は、一般式 ( I )

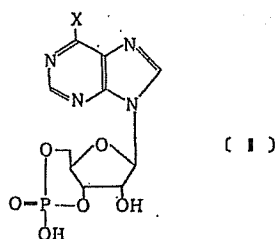


(式中、 $n$  は 1 ~ 20 の整数を示す。) で表わされる  $N^6$ - $\omega$ -アミノアルキル- $\beta$ -AMP またはその塩である。

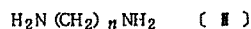
具体的には、

$N^6$ -(2-アミノエチル)- $\beta$ -AMP、 $N^6$ -(8-アミノ- $n$ -プロピル)- $\beta$ -AMP、 $N^6$ -(4-アミノ- $n$ -ブチル)- $\beta$ -AMP、 $N^6$ -(5-アミノ- $n$ -ペンチル)- $\beta$ -AMP、 $N^6$ -(6-アミノ- $n$ -ヘキシル)- $\beta$ -AMP、 $N^6$ -(7-アミノ- $n$ -ヘプチル)- $\beta$ -AMP、 $N^6$ -(8-アミノ- $n$ -オクチル)- $\beta$ -AMP、 $N^6$ -(9-アミノ- $n$ -ノニル)- $\beta$ -AMP、

8



(式中、X はハロゲンを示す。) で表わされる 6-ハロゲノブリン-9- $\beta$ -D-リボフラノシル- $\beta$ 、 $\beta$ -サイクリックモノリン酸 (以下 XPRP と略称する。) またはその塩を一般式 (II)

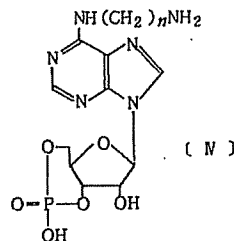


(式中、 $n$  は 1 ~ 20 の整数を示す。) で表わされる 1,  $\omega$ -ジアミノアルカンと反応させる際に、一般式 (IV)

$N^6$ -(10-アミノ- $n$ -デカニル)- $\beta$ -AMP、 $N^6$ -(12-アミノ- $n$ -ドデカニル)- $\beta$ -AMP、 $N^6$ -(16-アミノ- $n$ -ヘキサデカニル)- $\beta$ -AMP または  $N^6$ -(18-アミノ- $n$ -オクタデカニル)- $\beta$ -AMP などが挙げられる。また、これらの化合物の塩の種類は特に限定されない。その具体例としては、ナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属類、カルシウム、バリウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属類、トリエチルアンモニウム、トリブチルアンモニウム、アンモニウムなどのアンモニウム類またはピリジンなどの塩が挙げられる。特に、ナトリウム、カリウムまたはカルシウムなどの生理学上許容される塩が好ましい。

本発明の  $N^6$ - $\omega$ -アミノアルキル- $\beta$ -AMP またはその塩は、一般式 (I)

4



(式中、 $n$  は 1 ~ 20 の整数を示す。) で表わされる  $N^6$ - $\omega$ -アミノアルキルアデノシン- $\beta$ 、 $\beta$ -サイクリックモノリン酸またはその塩 (特許出願中) と共に生成する。

上記の反応の原料である XPRP の代表例としては、6-クロロブリン-9- $\beta$ -D-リボフラノシル- $\beta$ 、 $\beta$ -サイクリックモノリン酸 (以下、CPRP と略称する。) が挙げられる。また、その塩としては、前記の  $N^6$ - $\omega$ -アミノアルキル- $\beta$ -AMP の塩と同様の塩が挙げられる。なお、CPRP は公知物質であり、その製法の一例としてイノシン- $\beta$ 、 $\beta$ -サイクリックモノリン酸の 2 位水酸基をアシル基で保護した後、ジエチルアニリ

6

ンなどの溶媒中、オキシ塩化りんと反応させる方法が挙げられる（例えば、英国特許第1257546号、バイオケミストリー（*Biochemistry*）11, (14), 2704~2709 (1972)参照。）。また、1,  $\omega$ -ジアミノアルカンは、目的とする $N^6$ - $\omega$ -アミノアルキル- $\beta$ -AMPのアルキレン基部分に対応するアルキレン基を有するものが使用される。具体例としては、エチレンジアミン、1, 8-ジアミノ-*n*-プロパン、1, 4-ジアミノ-*n*-ブタン、1, 5-ジアミノ-*n*-ペンタン、1, 6-ジアミノ-*n*-ヘキサン、1, 7-ジアミノ-*n*-ヘプタン、1, 8-ジアミノ-*n*-オクタン、1, 9-ジアミノ-*n*-ノナン、1, 10-ジアミノ-*n*-デカン、1, 12-ジアミノ-*n*-ドデカン、1, 16-ジアミノ-*n*-ヘキサデカンまたは1, 18-ジアミノ-*n*-ペンタデカンなどが挙げられる。

反応時の1,  $\omega$ -ジアミノアルカンの使用量は、XPRPに対し、1.5~10倍当量程度が好適である。反応溶媒は特に限定されず、例えば、水、

エタノール、メタノールなどのアルコール、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）、ジメチルスルホキシド（DMSO）またはピリジンなどが使用される。

反応条件は、反応試薬および反応溶媒の種類に応じて適宜、選択すればよく、通常、反応温度は室温~100°C、反応時間は1~数十時間で反応は完了する。

反応終了後、反応液から $N^6$ - $\omega$ -アミノアルキル- $\beta$ -AMPを精製単離する方法は、特に限定されない。有機化合物に適用される通常の方法を使用し、未反応の反応試薬および $N^6$ - $\omega$ -アミノアルキルアデノシン- $\beta$ ,  $\gamma$ -サイクリックモノリン酸を目的物の $N^6$ - $\omega$ -アミノアルキル- $\beta$ -AMPから分離すればよい。例えば、分配法、再結晶法および分配クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィーなどの各種クロマトグラフィーを単独で、あるいは適宜組合せて目的物を精製単離することができる。また、このようにして得た目的物が遊離型の場合の塩型への変換ならびに目的

物が塩型の場合の塩交換および脱塩は常法によって容易に行うことができる。

次に、本発明化合物 $N^6$ - $\omega$ -アミノアルキル- $\beta$ -AMPの抗アレルギー活性を抗PCA作用によって検定した結果を示す。

#### 実験例

#### 抗受動性皮膚アナフィラキシー（passive cutaneous anaphylaxis；略称PCA）作用

グースら（J. Goose et al.）の方法（*Immunology*）16, 749（1969）参照）に従い、下記の方法でPCA反応を行った。

体重120~150gの雄ラット（*Sprague Dawley*系；以下、SD系と略称する。）に、卵白アルブミン10mg/kgを筋肉内に、百日咳ワクチン（*Bordetella pertussis vaccine*） $2 \times 10^{10}$ 個を腹腔内にそれぞれ投与し、10~12日後、採血し、抗血清を分離した。

他の雄ラット（SD系、120~150g）の背部を除毛し、4倍に希釈した上記抗血清0.1mlをエーテル麻酔下で皮内投与して皮膚感作した。

48時間後、卵白アルブミン（抗原）1mg/kg、エバンス・ブルー（色素）1mg/kgおよび各種の $N^6$ - $\omega$ -アミノアルキル- $\beta$ -AMPもしくは生理的食塩水を静脈内にチャレンジし、40分後に皮膚に生じた色素斑の直径と色素漏出量を測定し、それぞれについてED<sub>50</sub>（50%有効量）を求めた（第1表）。

なお、色素漏出量は、剝離した皮膚から水酸化カリウムで色素を抽出し、りん酸で中和した後、アセトンで除蛋白した抽出液の吸光度を620nmで測定して算出した。また、試験に供した $N^6$ - $\omega$ -アミノアルキル- $\beta$ -AMPの種類は次のとおりである。

$N^6$ -（4-アミノ-*n*-ブチル）- $\beta$ -AMP（略称、C-4）  
 $N^6$ -（6-アミノ-*n*-ヘキシル）- $\beta$ -AMP（略称、C-6）  
 $N^6$ -（8-アミノ-*n*-オクチル）- $\beta$ -AMP（略称、C-8）

第1表

試料	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	
	直径による	色素量による
C-4	1.7	0.64
C-6	1.9	0.70
C-8	1.5	0.70

以下、本発明のN<sup>6</sup>-ω-アミノアルキル-γ-AMPおよびその製造法を実施例を挙げて具体的に説明する。

## 実施例 1

N<sup>6</sup>-(4-アミノ-n-ブチル)-γ-AMPの合成

CPRP 5.2 g、1, 4-ジアミノ-n-ブタン 2.4 g およびトリエチルアミン 3 ml を水 100 ml 中に溶解し、70～80℃で3時間攪拌反応させた。反応液を水で希釈した後、塩酸で酸性とし、活性炭(150 ml)カラムに吸着させ、水洗後、エタノール：濃アンモニア水：水(50：48：2)で溶出し、溶出液をダウエックス(Dowex) 1×2 (ダウ・ケミカル社製；ギ酸型、2.5×50 cm)カラムに展開し、水溶出後、0→0.1 M ギ酸の直線濃度勾配法で溶出し、目的物の溶出面分を集めて濃縮し、水-エタノールから結晶化してN<sup>6</sup>-(4-アミノ-n-ブチル)-γ-AMP 1.3 g (収率 21%)を得た。

融点：205～210℃(褐変)

紫外線吸収スペクトル： $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  268 nm；

11

CPRP 5.2 g、1, 8-ジアミノ-n-オクタン 2.5 g およびトリエチルアミン 3 ml を水 70 ml 中、80～90℃で3時間反応させた。反応液を実施例1と同様に処理し、水-エタノールより結晶化し、N<sup>6</sup>-(8-アミノ-n-オクチル)-γ-AMP 1.3 g (収率 19%)を得た。

融点：210～213℃(分解)

紫外線吸収スペクトル： $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  268 nm；

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_3\text{O}^+}$  263 nm

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P・H<sub>2</sub>O として

計算値：C, 43.92；H, 6.76；N, 17.07%

実測値：C, 44.28；H, 6.86；N, 16.86%

特許出願人 (677) ヤマサ醤油株式会社

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_3\text{O}^+}$  263 nm

元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P として

計算値：C, 40.20；H, 5.54；N, 20.09%

実測値：C, 39.87；H, 5.72；N, 19.78%

## 実施例 2

N<sup>6</sup>-(6-アミノ-n-ヘキシル)-γ-AMPの合成

CPRP 5.2 g、1, 6-ジアミノ-n-ヘキサン 2.9 g およびトリエチルアミン 3 ml を水 100 ml 中、80～90℃で3時間攪拌反応させた。反応液を実施例1と同様に処理し、水-エタノールより結晶化してN<sup>6</sup>-(6-アミノ-n-ヘキシル)-γ-AMP 1.3 g (収率 21%)を得た。

融点：240～245℃(分解)

紫外線吸収スペクトル： $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  268 nm；

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_3\text{O}^+}$  263 nm

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P として

計算値：C, 43.06；H, 6.10；N, 18.83%

実測値：C, 42.80；H, 6.33；N, 18.56%

## 実施例 3

N<sup>6</sup>-(8-アミノ-n-オクチル)-γ-AMPの合成

12